

MODULARIO
I.C.A. - 101

MINISTERO DELL'INDUSTRIA, DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
DIREZIONE GENERALE DELLA PRODUZIONE INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

10/031412



REC'D 31 AUG 2000

WIPO PCT

Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per INV. IND.

N. MI99 A 001753

EP 00/07222

4

*Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
 depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
 risultano dall'accluso processo verbale di deposito*

PRIORITY DOCUMENT
 SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
 COMPLIANCE WITH
 RULE 17.1(a) OR (b)

30 MAG. 2000

Roma, li

IL DIRETTORE DELLA DIVISIONE
 Ing. DI CARLO

A. RICHIEDENTE (1)

1)	<u>Denominazione</u>	<u>NICOX S.A.</u>			
	<u>Residenza</u>	<u>45 Avenue Kléber, 75116 - PARIGI</u>	<u>codice</u>	<u> </u>	<u> </u>
2)	<u>Denominazione</u>	<u> </u>			
	<u>Residenza</u>	<u> </u>	<u>codice</u>	<u> </u>	<u> </u>

cognome e nome **SANA DANIELE** cod. fiscale _____
denominazione studio di appartenenza **SANA PATENTS** **000001044137015**
via **G.D. MORGAGNI** n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

C. DOMICILIO ELETTIVO destinatario 2 MILANO 20129 MI
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

classe proposta (sez/cl/sci) **gruppo/sottogruppo**

"PROCESSO PER LA PREPARAZIONE DI NITROSSIALCHIL ESTERI DEL NAPROXENE"

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SÌ ☐ NO ☐

SE ISTANZA: DATA / / N° PROTOCOLLO / /

cognome nome

1) BENEDINI FRANCESCA	3) GRAZIANO CASTALDI
2) ERMINIO OLDANI	

ANTONIO TARQUINI

					DOCUMENTO INFORMATIVO	
nazione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R	Data	N° Protocollo
1) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____	____
2) _____	_____	_____	____/____/____	_____	____/____/____	____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

N. es.

				#Data	N° Protocollo
Doc. 1)	<input checked="" type="checkbox"/>	PROV	n. pag. <input checked="" type="checkbox"/>	riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Doc. 2)	<input type="checkbox"/>	PROV	n. tav. <input type="checkbox"/>	disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Doc. 3)	<input checked="" type="checkbox"/>	RIS		lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Doc. 4)	<input checked="" type="checkbox"/>	RIS		designazione inventore	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Doc. 5)	<input type="checkbox"/>	RIS		documenti di priorità con traduzione in italiano	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Doc. 6)	<input type="checkbox"/>	RIS		autorizzazione o atto di cessione	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
Doc. 7)	<input type="checkbox"/>			nominativo completo del richiedente	<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>

8) attestati di versamento, totale lire **TRECENTO SESSANTACINQUE MILA=** _____ obbligatorio

COMPILATO IL 04/08/1999 FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

CONTINUA SINQ 0

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SINO

UFFICIO PROVINCIALE IND. COMM. ART. DI _____ MILANO _____ codice _____

VERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MT00A-001752 Reg. A

L'anno millenovecento **NOVANTANOVE**, il giorno **QUATTRO**, del mese di **AGOSTO**

il (i) richiedente (i) sopraindicato (i) ha (hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 00 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraindicato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIO ROGANTE

IL DEPOSITANTE

**timbro
dell'ufficio**

L'UFFICIALE ROGANTE

F. GATTI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

NUMERO DOMANDA

MIS 9 A 001753

REG. A

DATA DI DEPOSITO

04 04 1999 NF 2112/061

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

/ /

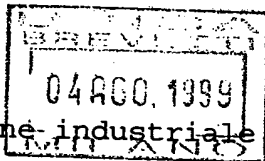
D. PROCEDIMENTO PER LA PREPARAZIONE DI NITROSSIALCHILESTERI DEL NAPROXENE

L. RIASSUNTO

PROCEDIMENTO PER OTTENERE NITROSSIALCHILESTERI DELL'ACIDO 2-(S)-(6-METOSSI-2-NAFTIL)-PROPANOICO AVENTI UN ECCESSO ENANTIOMERICO MAGGIORE O UGUALE AL 95%, PREFERIBILMENTE MAGGIORE OD UGUALE AL 98%, CARATTERIZZATO DAL FATTO CHE UN ALOGENURO DELL'ACIDO 2-(S)-(6-METOSSI-2-NAFTIL)-PROPANOICO DI FORMULA A-Ha1, IN CUI A E' IL RESIDUO ACILICO DELL'ACIDO, VIENE FATTO REAGIRE IN UN SOLVENTE ORGANICO INERTE CON UN NITROSSIALCANOLO ALIFATICO HO-Y-ONO₂, IN CUI Y E' UN ALCHILENE C₂-C₂₀ OPPURE UN CICLOALCHILENE DA 3 A 8 ATOMI DI CARBONIO, O UN ALCHILENE COME DEFINITO CONTENENTE UN CICLOALCHILENE COME DEFINITO, IN PRESENZA DI UNA BASE INORGANICA.

M. DISEGNO





SV

Descrizione dell'invenzione industriale a nome:

NICOX S.A., di nazionalità francese, con sede in 45 Avenue Kléber, 75116 Parigi - Francia.

9199A 001757

La presente invenzione si riferisce a un nuovo metodo per sintetizzare nitrossialchilesteri dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico (naproxene), aventi un eccesso enantiomerico della forma (S) maggiore o uguale al 97%, preferibilmente maggiore od uguale al 98%, combinato con rese elevate, maggiori del 75-80%, preferibilmente maggiore di 85%.

E' ben noto nell'arte che la forma enantiomerica (S) è la forma attiva dal punto di vista farmacologico del composto sopra indicato.

Nell'arte sono noti metodi di sintesi di nitrossialchilesteri dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico. Nella domanda di brevetto WO 98/25.918 si descrive un metodo di sintesi di nitrossialchil esteri del naproxene contenenti nella catena alchilica un residuo ciclocalchilico C₃-C₈ saturo. In detto processo l'acido o un suo derivato funzionale, ad es. il cloruro o l'anidride, viene fatto reagire, in un solvente organico inerte, con un nitroalcanolo contenente un residuo cicloalchilico come sopra definito. La reazione avviene in presenza di una base azotata organica, come ad es. 4-dimetilaminopiridina, morfolina, N-metil morfolina oppure trietilamina. Prove eseguite dalla Richiedente hanno dimostrato che

questo procedimento dell'arte nota non consente di ottenere nitrossialchilesteri del naproxene aventi un eccesso enantiomerico dell'ordine del 55-80%, solo con una particolare base organica, 4-N,N-dimetilammino piridina si ottiene il 94%.

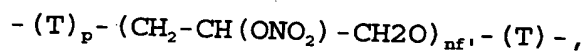
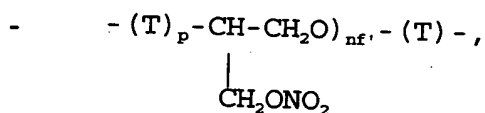
Era pertanto sentita l'esigenza di ottenere nitrossialchilesteri del naproxene aventi un eccesso enantiomerico più elevato, almeno del 97%, preferibilmente uguale o superiore al 98%.

Costituisce un oggetto della presente invenzione un procedimento per ottenere nitrossialchilesteri dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico aventi un eccesso enantiomerico maggiore o uguale al 97%, preferibilmente maggiore od uguale al 98%, caratterizzato dal fatto che un alogenuro dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico di formula A-Hal, in cui A è il residuo acilico di detto acido, viene fatto reagire in un solvente organico inerte con un nitrossialcanolo alifatico HO-Y-ONO₂, in cui Y ha uno dei seguenti significati :

- un alchilene C₁-C₂₀, preferibilmente C₂-C₅, lineare o opzionalmente ramificato, oppure
- un cicloalchilene con anello da 3 a 8 atomi di carbonio, preferibilmente da 5 a 7 atomi di carbonio, detto cicloalchilene opzionalmente può essere sostituito con uno o due alchileni come sopra definiti, e/o con uno o più

radicali alchilici aventi in catena un numero di atomi di carbonio come sopra definito per alchilene;

- un residuo aromatico con anello a 5 o 6 atomi di carbonio, detto residuo aromatico opzionalmente può essere sostituito con uno o due alchileni come sopra definiti, e/o con uno o più radicali alchilici aventi in catena un numero di atomi di carbonio come sopra definito per alchilene, oppure un gruppo -COOH ;



essendo T alchilene come sopra definito e p un intero uguale a zero o a uno, alchilene avendo il significato sopra indicato, nf' è un intero da 1 a 6, preferibilmente da 1 a 4; in presenza di una base inorganica, a dare il corrispondente nitrossialchilestere dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico di formula A-O-Y-ONO_2 , in cui A e Y sono come sopra definiti.

La quantità di nitrossialcol alifatico su base molare è compresa tra 1 e 2, preferibilmente tra 1,2 e 1,5 rispetto a quella dell'alogenuro dell'acido.

Per basi inorganiche si intendono gli idrossidi, ossidi, carbonati e bicarbonati, silicati, alluminosilicati dei metalli alcalini e alcalino terrosi, oppure idrossidi, ossidi, carbonati e bicarbonati di metalli appartenenti al gruppo

carbonati e bicarbonati di metalli appartenenti al gruppo IIB, preferibilmente zinco, o ai gruppi IIIa o IVA, preferibilmente stagno.

La quantità di base inorganica è in rapporto molare con la quantità dell'alogenuro dell'acido generalmente compreso tra 1 e 2, preferibilmente tra 1,2 e 1,5.

Per solvente organico inerte secondo la presente invenzione si intendono gli idrocarburi aromatici quali ad es. toluene e xilene, i solventi organici clorurati o fluorurati, ad esempio cloruro di metilene, clorobenzene, gli esteri alifatici ad es. esteri di acidi C_1-C_4 con alcoli C_1-C_5 come ad es. etile acetato e butile acetato, ecc.

La quantità di solvente non è critica e generalmente si impiegano da 1 a 10 volumi di solvente, preferibilmente da 2 a 5 volumi rispetto al peso dell'alogenuro dell'acido.

La reazione viene condotta a una temperatura compresa tra -20°C e 50°C , preferibilmente tra 0°C e 20°C .

I nitrossialchilesteri dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico vengono recuperati alla fine della reazione, dopo aggiunta di acqua alla fase organica, separazione delle fasi ed evaporazione del solvente. Se necessario, si può effettuare una ulteriore purificazione per cromatografia su colonna di gel di silice per aumentare il titolo del prodotto.

In alternativa, si può anche purificare il composto per



cristallizzazione da un solvente opportuno.

I nitrossialcol alifatici possono essere preparati secondo i metodi noti nell'arte. Si veda ad es Gazzetta Chim. It. 1987, 117, 173 e WO 98/25.918.

La Richiedente ha trovato che sorprendentemente mediante l'impiego di basi inorganiche è possibile migliorare l'eccesso enantiomerico dei nitrossialchilesteri del naproxene rispetto ai metodi dell'arte, che impiegano come visto basi organiche, con rese elevate come indicato sopra.

Gli esempi che seguono hanno lo scopo di illustrare l'invenzione e non devono essere intesi come limitativi.

ESEMPIO 1 (Confronto)

Preparazione di 4-nitrossibutil estere dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico secondo WO 98/25918

Una miscela dell'acido dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico (0,32 g, 1,4 mmoli), 4-N,N-dimetilammino piridina (16 mg, 0,13 mmoli), 4-nitrossibutan-1-olo (0,34 g, 2,5 mmoli) in diclorometano (6 ml) a una temperatura compresa tra 0°C e 5°C viene addizionata, sotto agitazione, di una soluzione di N,N'-dicicloesilcarbodiimide (0,29 g, 1,4 mmoli) in diclorometano (6 ml). La miscela viene lasciata sotto agitazione alla medesima temperatura per 3 ore e quindi viene portata a secco per evaporazione sotto vuoto del solvente. Il residuo viene purificato per cromatografia su colonna di gel di silice (eluente diclorometano) a dare il 4-

nitrossibutil estere dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico (0,41 g, 1,19 mmoli, resa 85%) nella forma di un olio. Purezza HPLC : 98%.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 1,59 (d, 3H, $J=7,5$ Hz); 1,65 (m, 4H); 3,85 (q, 1H, $J=7,5$ Hz); 3,91 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 7,1-7,7 (m, aromatici, 8H).

Eccesso enantiomerico : 94%.

ESEMPIO 2

A una soluzione di 4-nitrossibutan-1-olo (2,0 g; 14,8 mmoli) in diclorometano (20 ml), raffreddata a 0-5°C, viene aggiunto sotto agitazione potassio carbonato (3,21 g, 23,2 mmoli).

Alla miscela viene aggiunta una soluzione di cloruro dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico (3,86 g, 15,5 mmoli); eccesso enantiomerico 98%) in diclorometano (22 ml), mantenendo la temperatura tra 10 e 15°C. Al termine dell'aggiunta la temperatura viene alzata e mantenuta per 10 ore ad un valore compreso tra 15 e 20° e quindi si filtra. Il solvente viene evaporato sotto vuoto. Il residuo viene purificato per cromatografia su colonna di gel di silice (eluente diclorometano) a dare il 4-nitrossibutil estere dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico (4,4 g, 12,6 mmoli, resa 85%) nella forma di un olio. Purezza HPLC: 99%.

^1H NMR(CDCl_3) δ (ppm): 1,59 (d, 3H, $J=7,5$ Hz); 1,65 (m, 4H); 3,85 (q, 1H, $J=7,5$ Hz); 3,91 (m, 2H); 4,10 (m, 2H); 7,1-7,7 (m,

aromatici, 8H).

Eccesso enantiomerico : 98%.

ESEMPIO 3

L'esempio 2 viene ripetuto usando toluene come solvente. La resa del nitrossiestere è del 76% la purezza (HPLC) > 99% L'eccesso enantiomerico uguale al 98%.

ESEMPIO 4

L'esempio 2 viene ripetuto ma usando come base calcio carbonato. Si ottengono 4,6 g, pari a 13,3 mmoli di nitrossiestere (resa 90%), purezza HPLC >99%, eccesso enantiomerico 98%.

ESEMPIO 5

L'esempio 2 viene ripetuto ma usando come base allumino-silicato di calcio. Si ottengono 4,6 g, pari a 13,3 mmoli di nitrossiestere (resa 90%), purezza HPLC >99%, eccesso enantiomerico 98%.

ESEMPIO 6

A una soluzione di 4-nitrossibutan-1-olo (2,0 g; 14,8 mmoli) in diclorometano (20 ml), raffreddata a una temperatura compresa tra 0 e 5°C, viene aggiunto sotto agitazione potassio carbonato (3,21 g, 23,2 mmoli).

Alla miscela viene aggiunta una soluzione di cloruro dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico (3,86 g, 15,5 mmoli, eccesso enantiomerico 98%) in diclorometano (22 ml), mantenendo la temperatura tra 10 e 15°C. Al termine

dell'aggiunta la temperatura viene alzata ad un valore compreso tra 15 e 20°C per 10 ore e quindi si filtra. Si aggiunge alla soluzione acqua (1 ml) e N,N-dimetilformamide (2 ml) e si lascia sotto agitazione a temperatura ambiente per 3 ore. Al termine la fase organica viene separata, lavata con acqua e filtrata attraverso un pannello di potassio carbonato. Il solvente viene evaporato sotto vuoto e si ottengono 4,1 g, pari a 11,8 mmoli di estere (resa 80%) nella forma di un olio, purezza HPLC >99%, eccesso enantiomerico 98%.

ESEMPIO 7 (Confronto)

L'esempio 2 viene ripetuto ma usando come base trietilamina. La miscela ottenuta dopo la reazione viene analizzata per valutare l'eccesso enantiomerico, che risulta pari a 80%.

ESEMPIO 8 (Confronto)

L'esempio 2 viene ripetuto ma usando come base diisopropiletilamina. La miscela ottenuta dopo la reazione viene analizzata per valutare l'eccesso enantiomerico che risulta pari a 76%.

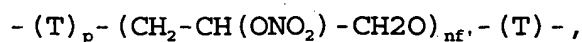
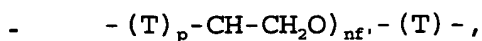
ESEMPIO 9 (Confronto)

L'esempio 2 viene ripetuto ma usando come base N-metilmorfolina. La miscela ottenuta dopo la reazione viene analizzata per valutare l'eccesso enantiomerico, che risulta pari al 56%.



RIVENDICAZIONI

1. procedimento per ottenere nitrossialchilesteri dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico aventi un eccesso enantiomerico maggiore o uguale al 97%, preferibilmente maggiore od uguale al 98%, caratterizzato dal fatto che un alogenuro dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico di formula A-Hal, in cui A è il residuo acilico dell'acido, viene fatto reagire in un solvente organico inerte con un nitrossialcanolo alifatico HO-Y-ONO₂, in cui Y ha uno dei seguenti significati :
- un alchilene C₁-C₂₀, preferibilmente C₂-C₅, lineare o opzionalmente ramificato, oppure
 - un cicloalchilene con anello da 3 a 8 atomi di carbonio, preferibilmente da 5 a 7 atomi di carbonio, detto cicloalchilene opzionalmente sostituito con uno o due alchileni come sopra definiti, e/o con uno o più radicali alchilici aventi in catena un numero di atomi di carbonio come sopra definito per alchilene;
 - un residuo aromatico con anello a 5 o 6 atomi di carbonio, detto residuo aromatico opzionalmente sostituito con uno o due alchileni come sopra definiti, e/o con uno o più radicali alchilici aventi in catena un numero di atomi di carbonio come sopra definito per alchilene, oppure con un gruppo -COOH;

essendo T alchilene come sopra definito e p un intero uguale a zero o a uno, alchilene avendo il significato sopra indicato, nf' è un intero da 1 a 6, preferibilmente da 1 a 4;

in presenza di una base inorganica, a dare il corrispondente nitrossialchilestere dell'acido 2-(S)-(6-metossi-2-naftil)-propanoico di formula A-O-Y-ONO_2 , in cui A e Y sono come sopra definiti.

2. Procedimento secondo la rivendicazione 1 in cui la quantità di nitrossialcol alifatico su base molare è compresa tra 1 e 2, preferibilmente tra 1,2 e 1,5 rispetto a quella dell'alogenuro dell'acido.
3. Procedimento secondo le rivendicazioni 1 e 2 in cui le basi inorganiche sono gli idrossidi, ossidi, carbonati e bicarbonati, silicati, alluminosilicati dei metalli alcalini e alcalino terrosi, oppure idrossidi, ossidi, carbonati e bicarbonati di metalli appartenenti al gruppo IIB, preferibilmente zinco, o ai gruppi IIIa o IVA, preferibilmente stagno.
4. Procedimento secondo le rivendicazioni da 1 a 3 in cui la quantità di base inorganica è in rapporto molare con la quantità dell'alogenuro dell'acido compreso tra 1 e

2, preferibilmente tra 1,2 e 1,5.

5. Procedimento secondo le rivendicazioni da 1 a 4 in cui la reazione viene condotta a una temperatura compresa tra -20°C e 50°C, preferibilmente tra 0°C e 20°C.

Milano, 4 Agosto 1999

p. NICOX S.A.

SAMA PATENTS

(Daniele Sama)

